

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Cardalis® 2.5 mg/20 mg ad us. vet., Kautabletten für Hunde.

Cardalis® 5 mg/40 mg ad us. vet., Kautabletten für Hunde.

Cardalis® 10 mg/80 mg ad us. vet., Kautabletten für Hunde.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kautablette enthält:

Wirkstoffe:

	Benazeprilhydrochlorid (HCl)	Spirolacton
Cardalis® 2.5 mg/20 mg	2.5 mg	20 mg
Cardalis® 5 mg/40 mg	5 mg	40 mg
Cardalis® 10 mg/80 mg	10 mg	80 mg

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Braune, länglich geformte Kautabletten mit einer Bruchrille.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hunde.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung einer chronisch-degenerativen Mitralklappenerkrankung mit Stauungsinsuffizienz, zusätzlich unterstützt mit einem Diuretikum, falls dies erforderlich ist.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden während der Trächtigkeit und Laktation. (s. Abschnitt 4.7.)

Nicht anwenden bei Hunden, die zur Zucht verwendet werden oder verwendet werden sollen.

Nicht anwenden bei Hunden mit Hypoadrenokortizismus, Hyperkaliämie oder Hyponatriämie.

Nicht in Verbindung mit nicht-steroidalen antiphlogistischen Arzneimitteln (NSAIDs) bei Hunden mit Niereninsuffizienz anwenden.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei verminderter Herzauswurfleistung durch eine Aorten- oder Pulmonalstenose.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine.

4.5 Besondere Warnhinweise für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung bei Tieren

Vor einer kombinierten Behandlung mit Benazepril und Spironolacton sollten die Nierenfunktion und der Serum-Kalium-Spiegel insbesondere bei Hunden mit Verdacht auf Hypoadrenokortizismus, Hyperkaliämie oder Hyponatriämie überprüft werden. Im Gegensatz zum Menschen wurde bei Hunden, die mit dieser Kombination behandelt wurden, in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet. Dennoch wird bei Hunden mit einer Niereninsuffizienz eine regelmässige Überprüfung der Nierenfunktion und des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen, da bei diesen Tieren unter der Behandlung mit diesem Tierarzneimittel ein erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie bestehen kann.

Da Spironolacton eine antiandrogene Wirkung aufweist, ist eine Anwendung bei heranwachsenden Hunden nicht zu empfehlen. Bei nicht-kastrierten Rüden wurde in einer Studie zur Verträglichkeit eine reversible Prostataatrophie nach Anwendung von Spironolacton in der empfohlenen Dosierung festgestellt.

Da Spironolacton einer ausgeprägten hepatischen Biotransformation unterliegt, sollte das Tierarzneimittel bei Hunden mit einer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden.

Da das Tierarzneimittel aromatisiert ist, besteht die Gefahr, dass Hunde die Tabletten gezielt aufsuchen und übermässig aufnehmen. Aus diesem Grund ist das Präparat für Tiere unerreichbar aufzubewahren.

Besondere Vorsichtsmassnahmen für den Anwender

Nach der Anwendung Hände waschen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Benazepril oder Spironolacton sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Schwangere Frauen sollten besondere Vorsichtsmassnahmen ergreifen, um versehentliche Selbsteinnahmen zu vermeiden, da ACE-Hemmer ungeborene Kinder während der Schwangerschaft gefährden können.

Im Falle einer versehentlichen Selbsteinnahme sofort einen Arzt zu Rate ziehen und die Packungsbeilage vorzeigen.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Hautausschlag verursachen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen wurde von Erbrechen, Durchfall, Juckreiz, Lethargie, Anorexie, Ataxie, Koordinationsstörungen oder Anzeichen von Müdigkeit berichtet.

Bei Hunden mit chronischen Nierenerkrankungen kann Benazepril in sehr seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung die Plasma-Kreatinin-Konzentrationen erhöhen. Ein mässiger Anstieg der Kreatinin-Plasmakonzentrationen nach Verabreichung von ACE-Hemmern ist mit der durch diese Wirkstoffe verursachten Verringerung der glomerulären Hypertension vereinbar. Wenn keine weiteren Symptome auftreten, besteht daher kein Grund für den Abbruch der Behandlung.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermassen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1'000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10'000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10'000 behandelten Tieren, einschliesslich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Nicht anwenden während der Trächtigkeit und Laktation. Bei Labortieren (Ratten) wurden unter für die Muttertiere nicht toxischen Dosen embryotoxische Wirkungen (fetale Missbildung des Harntraktes) von Benazepril beobachtet.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde diese Kombination von Benazeprilhydrochlorid und Spironolacton mit Furosemid bei Hunden mit Herzinsuffizienz ohne Anzeichen von Nebenwirkungen eingesetzt.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln (wie Kalziumkanalblocker, β -Blocker oder Diuretika), Anästhetika oder Sedativa kann möglicherweise zu zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Tierarzneimittels mit anderen kaliumsparenden Arzneimitteln (wie β -Blocker, Kalziumkanalblocker, Angiotensin-Rezeptorblocker) kann möglicherweise zu einer Hyperkaliämie führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs mit diesem Tierarzneimittel kann den natriuretischen Effekt reduzieren sowie den Serum-Kaliumspiegel erhöhen. Daher sollten Hunde, die zusätzlich ein NSAID enthalten, sorgfältig überwacht werden und korrekt hydriert sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Deoxycorticosteron mit diesem Tierarzneimittel kann zu einer mässigen Verminderung der natriuretischen Wirkung (Verminderung der Natriumausscheidung mit dem Urin) von Spironolacton führen.

Spironolacton senkt die Digoxin-Ausscheidung und erhöht so die Digoxin-Plasmakonzentration. Da die therapeutische Breite von Digoxin sehr gering ist, sollten Hunde während der gleichzeitigen Behandlung mit Digoxin und der Kombination von Benazeprilhydrochlorid mit Spironolacton sorgfältig überwacht werden.

Spironolacton kann Cytochrom P450-Enzyme sowohl induzieren als auch hemmen und daher den Abbau anderer Arzneimittel, die von diesen Enzymen verstoffwechselt werden, beeinflussen. Daher sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels mit anderen Mitteln, die diese Enzyme induzieren, hemmen oder durch diese Enzyme verstoffwechselt werden, mit Vorsicht erfolgen.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Cardalis®-Kautabletten sollten nur bei Hunden angewendet werden, welche die beiden Wirkstoffe in der fixen Kombination benötigen.

Zum Eingeben.

Die Tabletten sollten wegen der erhöhten Bioverfügbarkeit für Spironolacton mit dem Futter verabreicht werden, entweder in eine kleine Futtermenge gemischt vor der eigentlichen Fütterung oder direkt unter das Futter gemischt.

Die Tabletten enthalten Rindfleischaroma, um die Schmackhaftigkeit zu erhöhen. In Feldstudien, die an Hunden mit chronisch degenerativer Herzklappenerkrankung durchgeführt wurden, wurden die Tabletten von 92% der Tiere bei Verabreichung mit oder ohne Futter freiwillig aufgenommen und komplett verzehrt.

Cardalis®-Kautabletten sollten dem Hund einmal täglich in einer Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht (KGW) Benazeprilhydrochlorid und 2 mg/kg KGW Spironolacton gemäss der nachfolgenden Dosierungstabelle verabreicht werden.

Körpergewicht (kg) des Hundes	Stärke und Anzahl der zu verabreichenden Tabletten		
	Cardalis® 2.5 mg/20 mg Kautabletten	Cardalis® 5 mg/40 mg Kautabletten	Cardalis® 10 mg/80 mg Kautabletten
2.5 – 5	½		
5 – 10	1		
10 – 20		1	
20 – 40			1
40 – 60			1 + ½

60 – 80			2
---------	--	--	---

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmassnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei der Verabreichung bis zum 10-fachen der empfohlenen Dosierung (2.5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid, 20 mg/kg KGW Spironolacton) traten an gesunden Hunden dosisabhängige Nebenwirkungen auf, vergl, Punkt 4.6.

Die tägliche Verabreichung des 6-fachen (1.5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid und 12 mg/kg KGW Spironolacton) und 10-fachen (2.5 mg/kg KGW Benazeprilhydrochlorid und 20 mg/kg KGW Spironolacton) der empfohlenen Dosierung führte bei gesunden Hunden zu einer leichten und vorübergehenden Reduktion der roten Blutkörperchen, die jedoch noch im Normalbereich blieb und daher als klinisch irrelevant eingestuft wurde. Eine dosisabhängige aber moderate, kompensierte physiologische Hypertrophie der Zona glomerulosa der Nebennieren wurde bei einer 3-fachen und höheren Überdosierung beobachtet. Diese Hypertrophie scheint nicht pathologisch zu sein und ist bei Absetzen der Behandlung reversibel.

Bei einer versehentlichen Aufnahme einer grossen Menge Cardalis®-Kautabletten durch den Hund gibt es kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung. Es wird daher empfohlen, Erbrechen herbeizuführen, eine Magenspülung durchzuführen (abhängig von der Risikobewertung) und die Elektrolyte zu überwachen. Eine symptomatische Behandlung sollte durchgeführt werden.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Auf das Renin-Angiotensin System wirkende Mittel, ACE-Hemmer, Kombinationen.

ATCvet-Code: QC09BA07

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Spironolacton agiert als spezifischer Antagonist von Aldosteron durch kompetitive Bindung an die Mineralokortikoid-Rezeptoren, die sich in den Nieren, dem Herzen und den Blutgefässen befinden. Es resultiert eine Natrium- und Wasserausscheidung und eine Kaliumretention.

Im kardiovaskulären System beugt Spironolacton nachteiligen Wirkungen von Aldosteron vor. Obgleich der Wirkmechanismus nicht vollständig aufgeklärt ist, kann Aldosteron eine myokardiale Fibrose, ein myokardiales und vaskuläres Remodelling und eine endotheliale Dysfunktion begünstigen.

Bei Benazeprilhydrochlorid handelt es sich um eine Vorstufe („prodrug“) der eigentlichen Wirksubstanz, die in vivo schnell zum aktiven Metaboliten Benazeprilat hydrolysiert wird. Benazeprilat

hemmt das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) und blockiert die durch Angiotensin II vermittelten Wirkungen, unter anderem die Vasokonstriktion von Arterien und Venen sowie die Natrium- und Wasserretention durch die Niere.

Bei Hunden hält die Hemmung der ACE Aktivität durch Benazepril während 24 Stunden nach der Verabreichung von Cardalis® an.

Spironolacton und Benazepril haben eine komplementäre Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Die Aldosteron-Freisetzung wird jedoch nicht komplett durch ACE-Hemmer kontrolliert, da Angiotensin II auch über andere, nicht ACE-Wege gebildet wird, (ein auch als „Aldosteron-Durchbruch“ bekanntes Phänomen).

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Lebenserwartung von Hunden mit Herzinsuffizienz unter der Behandlung mit dieser fixen Kombination erhöht war; das relative kardiale Mortalitätsrisiko war in der Gruppe, die Cardalis® erhielt, im Vergleich zu einer Gruppe, die ausschliesslich Benazepril erhielt, um 89% reduziert.

Die Behandlung mit der fixen Kombination führte auch rascher zu einer Verminderung von Husten aufgrund des Herzleidens und verlangsamte die Progression der Grundkrankheit und der assoziierten Symptome wie Husten, Herzgeräusche oder Inappetenz. Unter der Behandlung kann ein leichter Anstieg des Aldosteron-Blutspiegels bei den behandelten Tieren beobachtet werden. Man nimmt an, dass dies durch die Aktivierung des Rückkopplungs-Mechanismus stattfindet, dies bleibt aber ohne klinische Folgen. Unter hohen Dosen kann eine Dosis-abhängige Hypertrophie der adrenalen Zona glomerulosa auftreten. In einer Feldstudie an Hunden mit chronisch degenerativer Herzklappenerkrankung zeigten 85.9% der Hunde bei der Behandlung eine gute Compliance (≥ 90% der verschriebenen Tabletten wurden erfolgreich verabreicht), dies während 3 Monate.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Tabelle: Pharmakokinetische Werte für Spironolacton und Benazepril-HCl

	Spironolacton (Dosis ~ 2 mg/kg KGW)	Benazepril-HCl (Dosis ~ 0.25 mg/kg KGW)
Pharmakologisch aktive Hauptmetaboliten	Thiomethyl-Spironolacton (TMS) und Canrenon	Benazeprilat
Bioverfügbarkeit (orale Gabe)	bis 50% (gefastet) 80-90% (mit Futter)	2.6% Benazeprilat (Fütterung ohne Einfluss)
C _{max} , (T _{max}) ¹⁾	TMS 324 µg/l (nach 2 h) Canrenon 66 µg/l (nach 4h)	52.4 µg/l (nach 1.4 h)

Fließgleichgewicht nach („steady state“)	ca. 2 Tage	ca. 3 Tage
AUC ¹⁾ _{0-T}	TMS 1866 h*µg/L Canrenon 821 h*µg/L	Benazeprilat 169 h*µg/L
Plasmaproteinbindung	89%	Benazepril 90% Benazeprilat 85%
Verteilvolumina (V _{ss})	TMS 153 L Canrenon 177 L	0.2 L/kg
Mittlere Verweildauer	9-14 h	15-17 h
Terminale Plasmahalbwertszeit (t _{1/2})	TMS 5 h Canrenon 6 h	Benazeprilat 18 h
Elimination	Biliär	Biliär und via Harn
Clearance	TMS 0.9 l/h/kg KGW Canrenon 1.5 l/h/kg KGW	keine Angabe

¹⁾ nach wiederholter Applikation („steady state“)

5.3 Umweltverträglichkeit

Keine Angaben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Povidon K30

Rindfleisch-Aroma, künstlich

Saccharose

Crospovidon

Magnesiumstearat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 6 Monate.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In Originalverpackung nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Weisse Plastik- (HDPE) Flasche mit einem kindersicheren Verschluss in einem Faltschachtel.

Flasche à 30 oder 90 Kautabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den geltenden Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Biokema SA

Ch. de la Chatanerie 2

1023 Crissier

hotline@biokema.ch

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Swissmedic 66'075 001 2.5 mg / 20 mg 30 Kautabletten

Swissmedic 66'075 002 2.5 mg / 20 mg 90 Kautabletten

Swissmedic 66'075 003 5 mg / 40 mg 30 Kautabletten

Swissmedic 66'075 004 5 mg / 40 mg 90 Kautabletten

Swissmedic 66'075 005 10 mg / 80 mg 30 Kautabletten

Swissmedic 66'075 006 10 mg / 80 mg 90 Kautabletten

Abgabekategorie B: Abgabe auf tierärztliche Verschreibung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 12.04.2017

Datum der letzten Erneuerung: 27.09.2021

10. STAND DER INFORMATION

14.11.2022

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND / ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.